UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

ANNEE : 1973 N°)

29

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nina GRYNBAUM-GUERON, épouse EHRMANN

Née le 5 Avril 1934 à Paris

ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE sur

"SIMULATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE"

PRESIDENT : F. GREMY, Professeur.

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nina GRYNBAUM-GUERON, épouse EHRMANN

Née le 5 Avril 1934 à Paris

ANCIENNE EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE sur

"SIMULATION DE LA FONCTION THYROIDIENNE"

PRESIDENT : F. GREMY, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Qu'elle trouve ici la réalisation de son rêve.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0002

A MON MARI,

A MES ENFANTS,

A MES FRERES,

A MES AMIS.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT ,

CHEFS DE SERVICE DANS LES HOPITAUX DE PARIS,

Monsieur le Pr. R. KUSS

Monsieur le Pr. C. COUINAUD

Monsieur le Pr. J. NICK

Monsieur le Pr. J. BERNARD

Monsieur le Pr. G. DREYFUS

Monsieur le Pr. J. DECOURT.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE PARIS

En témoignage de notre reconnaissance pour leur enseignement.

Nous apprécions l'honneur que nous a fait

le Professeur F. GREMY

Professeur à la Faculté de Médecine Pitié-Salpétrière,
Directeur du Groupe de Recherche INSERM U. 88 en Méthodologie, Informatique et Statistique,

d'accepter de présider notre Jury de Thèse,

Nous lui exprimons notre gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre travail.

Nous exprimons notre gratitude

à Madame le Docteur D. SALMON,

Responsable du Groupe de Recherche Statistique

de l'Unité U. 88,

Qui a bien voulu accepter notre détachement

dans son Département,

Nous la prions de bien vouloir

trouver ici l'expression de toute notre re-

connaissance.

Nous adressons nos plus vifs remerciements au Professeur J.C. SAVOIE, Maître de Conférences Agrégé,

Pour les encouragements qu'il nous a prodigués et la bienveillance avec laquelle il nous a toujours reçue.

Nous assurons de notre profond attachement le Docteur P. THOMOPOULOS, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris, qui nous a initiée aux problèmes de la physiologie thyroïdienne.

Ses encouragements, ses critiques pertinentes et la patience qu'il a prodiguée à suivre notre travail, nous ont permis de le mener à bien.

TABLE DES MATIERES

PREFACE

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

GENERALITES SUR LA FONCTION THYROIDIENNE

- PHYSIOLOGIE
- METABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNES
- REGULATION

GENERALITES SUR LA SIMULATION

MODELE PHYSIOLOGIQUE

MODELE DE SIMULATION

PROCEDURE DE VALIDATION

- GENERALITES
- ANALISE DES RESULTATS CHEZ L'HOMME SAIN
- EXEMPLES D'APPLICATION
  - Effets d'un stimulus hypophysaire et étude du retour à l'état initial
  - Effet d'une absorption massive d'iode et étude du retour à l'état initial

CONCLUSION

ANNEXE 1 : VARIABLES A TESTER

ANNEXE 2 : PROGRAMME

BIBLIOGRAPHIE

P R E F A C E

ETUDE MENEE DANS LE DEPARTEMENT INFORMATIQUE DE L'U.E.R. LA PITIE-SALPETRIERE SOUS LA DIRECTION DE Monsieur R. EHRMANN, ANCIEN ELEVE DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE, ADMINISTRATEUR A l'INSEE.

L I S T E D E S A B R E V I A T I O N S

H.T.	Hormone Thyroïdienne
TRH	Thyrotrophin Releasing Hormone
TSH	Thyroïd-Stimulating Hormone
TBG	Thyroxine Binding Globulin
TBPA	Thyroxine Binding Pre-Albumin
DIT	Di-Iodo-Tyrosine
MIT	Mono-Iodo-Tyrosine
T_4	Thyroxine ou Tetra-iodothyronine
T_3	Tri-Iodothyronine

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

L'étude de la fonction thyroïdienne présente un intérêt manifeste.

La biochimie des H.T. est actuellement une des mieux connues. A chaque perturbation de l'hormonogénèse, on a observé une affection clinique correspondante.

La physiologie de la thyroïde est connue de longue date dans ses grandes lignes. Les découvertes biochimiques fondamentales qui ont conduit à l'isolement de la thyroxine par KENDALL (Prix Nobel 1950) remontent à plus de cinquante ans. Sa synthèse est réalisée en 1926 par Charles HARINGTON.

Mais les aspects cliniques et biologiques fondamentaux des troubles thyroïdiens faisaient l'objet de travaux importants il y a plus d'un siècle.

- Description de la maladie hyperthyroïdienne en 1835 par GRAVES à Dublin ;
- Les éléments principaux de l'hyperthyroïdie sont mis en évidence dans le mémoire de BASEDOW en 1840.

L'utilisation de l'iode radioactif a permis de gros progrès dans la compréhension des mécanismes physiologiques et biochimiques de la thyroïde.

Dans le même temps, les connaissances biochimiques progressaient elles aussi.

On sait aujourd'hui que la connaissance de la thyroïde sera la synthèse de travaux de plus en plus complexe et spécialisés, dirigés par des chercheurs prestigieux.

*
* *

GENERALITES SUR LA FONCTION THYROIDIENNE

P H Y S I O L O G I E

La thyroïde est une glande endocrine; Elle fabrique et sécrète des quantités d'hormones indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

Les observations des cliniciens ont d'abord montré l'importance de son rôle.

L'ablation expérimentale de la glande entraîne un ralentissement des fonctions essentielles :

- baisse de l'activité physique et psychiqu
- fléchissement de la température centrale
- diminution de l'amplitude respiratoire ;
- ralentissement de la circulation ;
- retard de croissance chez le nourrisson e l'enfant ;
- entrave à la reproduction chez l'adulte.

Un traitement substitutif corrige ces troubles. En définitive, la glande thyroïde exerce un contrôle permanent sur tous les systèmes métaboliques de l'organisme.

I - ACTIONS METABOLIQUES

- A - CALORIGENESE

Les H.T. augmentent de façon notable la consommatio de base de l'oxygène par certains tissus (muscles, foie, rein peau). Intervenant par relais hypothalamique dans la réglatio thermique, l'animal thyroïdectomisé résiste moins bien au fro

- B - METABOLISMES INTERMEDIAIRES

Les H.T. stimulent tous les processus métaboliques :

1 - Des protides : elles accélèrent la synthèse et la dégradation des protéines plasmatiques (1).

2 - Des lipides : l'anabolisme des lipides est peu influencé par les H.T. tandis que leur catabolisme est très augmenté, abaissant la réserve de graisse.

Il en est de même pour le métabolisme du cholestérol (2).

3 - Des glucides : les H.T. augmentent et accélèrent la consommation périphérique des glucides.

- C - METABOLISME DE L'EAU

Les H.T. élèvent la diurèse. L'accroissement de la diurèse serait liée à leur action cardiaque, mais aussi à une action rénale par augmentation de la filtration glomérulaire et à une diminution de la réabsorption tubulaire de l'eau.

- D - METABOLISME DU CALCIUM

Les H.T. augmentent l'excrétion fécale du calcium. Un surdosage peut retentir sur le squelette, aboutissant à une ostéoporose (6).

- E - VITAMINES

ant dans l'hyperthyroïdie que dans l'hypothyroïdie, les besoins en vitamines sont plus élevés. Dans chaque cas, interviennent des mécanismes différents (4).

II - ACTION SUR LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE

Les relations entre la Thyroxine et l'hormone de croissance ont été précisées par de nombreux travaux (7).

Ces deux hormones ont une action synergique. L'absence de thyroïde chez le jeune enfant entraîne un nanisme avec retard d'ossification.

La thyroxine rétablit la croissance jusqu'à un taux maximum sans jamais provoquer de gigantisme.

III - ACTION SUR LE SYSTEME HEMATOPOIETIQUE

Dans l'hypothyroïdie, on observe une anémie hypochrome et une baisse de l'activité hématopoïétique (8).

IV - ACTION SUR LE SYSTEME CIRCULATOIRE

Les H.T. accélèrent le pouls, la vitesse et le débit circulatoires.

Elles augmentent la consommation en oxygène du myocarde de façon plus importante et plus précoce que celle de n'importe quel autre muscle ou tissu (10).

V - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX

- A - SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Outre l'action des H.T. sur le psychisme (agitation psycho-motrice, voire démence et coma), elle modifie l'électroencéphalogramme. On note sur le tracé une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de l'activité alpha.

Les H.T. sont essentielles au développement du système nerveux central chez le nourrisson et l'enfant. Une carence en H.T. chez le nourrisson provoquera des dommages intellectuels irréversibles (11).

- B - SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Les H.T. augmentent les réponses métaboliques et végétatives du sympathique. Il semble que la thyroxine potentialise l'action adrénergique. Il existe une synergie nette entre thyroïde et médullo-surrénale. Les H.T. augmentent la sécrétion d'adrénaline avec à l'examen histologique une hypertrophie de la médullaire.

L'administration d'extraits thyroïdiens peut provoquer des symptomes d'excitation para-sympathique (diarrhée, sueurs)

VI - ACTION SUR LE SYSTEME ENDOCRINIEN

Les interactions et les synergies sont fréquentes en endocrinologie.

- A - THYROIDE ET GLANDES SEXUELLES

Le développement sexuel est ralenti, voire arrêté en cas d'insuffisance thyroïdienne chez l'enfant. Chez l'adulte, une insuffisance hormonale thyroïdienne se traduira par des troubles de la reproduction :

Chez la femme : troubles des règles, voire même atrophie ovarienne avec aménorrhée ;

Chez l'homme : baisse de la libido, oligospermie et impuissance.

Le métabolisme des androgènes et des oestrogènes est influencé par les H.T. (12).

- B - THYROIDE ET CORTICO-SURRENALE

L'utilisation des corticoïdes est accélérée sous l'influence des H.T.

Dans l'hypothyroïdie primaire, le taux de sécrétion du cortisol décroît ; la disparition du cortisol marqué du plasma est plus lente que normalement (13).

- C - THYROIDE ET PANCREAS

Entre eux il y aurait antagonisme. L'administration prolongée d'extrait thyroïdien peut aboutir à un diabète survivant à l'arrêt de l'ingestion d'H.T.

Chez l'homme diabétique, un traitement à la thyroxine accentue l'intolérance aux glucides.

METABOLISME DES H.T.

Véritable centrale qui dirige le métabolisme de l'iode, la thyroïde :

- concentre l'iode,
- le met en réserve au sein de la thyroglobuline,
- assure la distribution des hormones iodées à l'ensemble de l'organisme.

L'iode est un élément rare. Indispensable à la formation des H.T. ; tout tend à retenir l'iode dans l'organisme, à l'économiser.

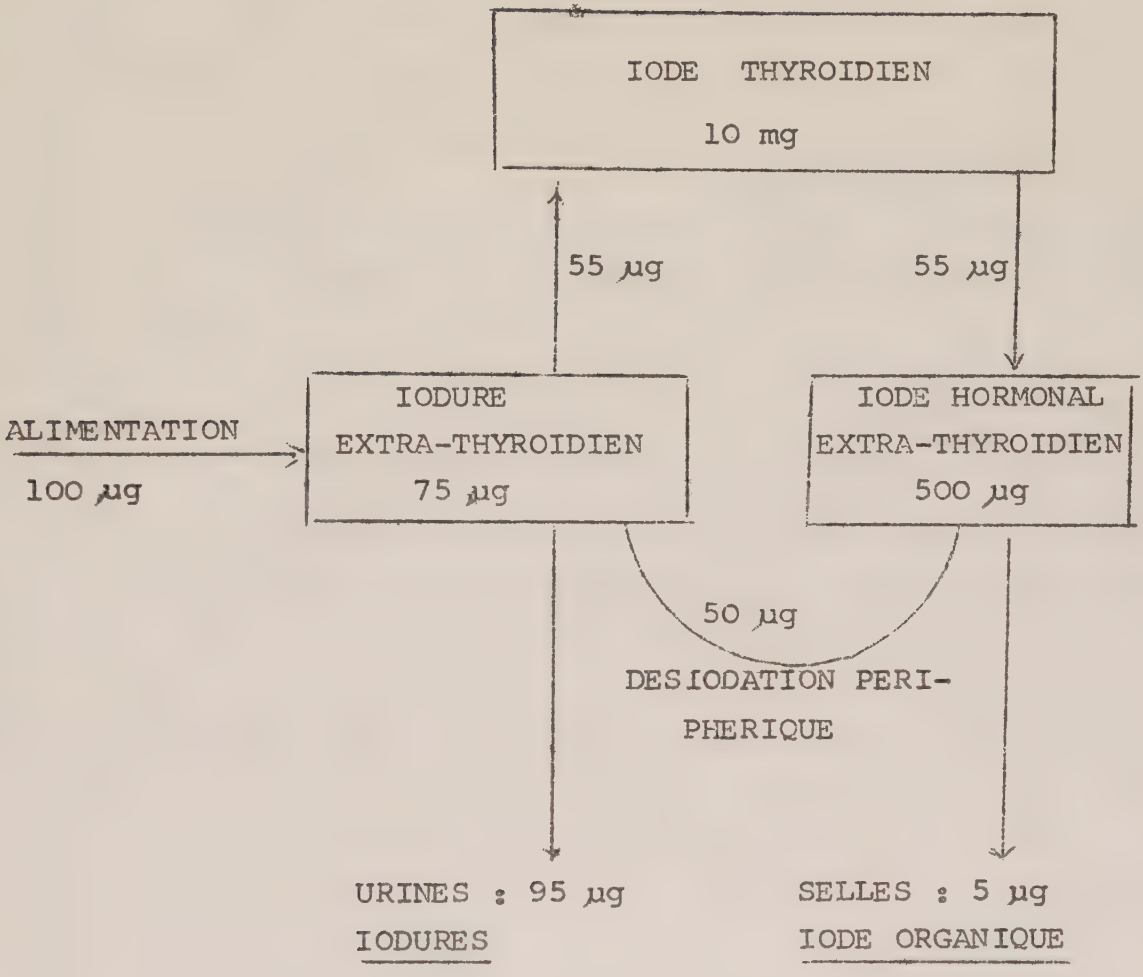
La formation de quantités normales d'H.T. dépend en dernier lieu des disponibilités en iode.

Ce dernier est fourni par l'alimentation et la boisson.

En France, l'ingestion quotidienne moyenne, correspondant à une population et à des conditions alimentaires normales, est de 100 microgrammes d'iode.

Les données quantitatives concernant la répartition de l'iode dans l'organisme sont données schématiquement dans le bilan ci-après (14).

B I L A N D ' I O D E



D'APRES : SAVOIE J.C. et MASSIN J.P. (14)

L'iode alimentaire, après passage de la barrière intestinale est livré sous forme d'iodure par le plasma. La thyroïde le pompe à un taux variable dépendant de l'état fonctionnel de la glande. Il y est oxydé, puis incorporé dans la thyroglobuline sous forme de précurseurs hormonaux (M.I.T. et D.I.T.) et sous forme d'hormones (T_3 et T_4).

Les hormones sont sécrétées dans le sang où seule la forme libre diffuse dans les tissus.

L'utilisation tissulaire de l'hormone s'accompagne d'une désiodation périphérique qui recycle l'iode sous forme d'iodure

L'excrétion rénale de l'iode minéral a une double origine :

- L'iodure provenant de la désiodation tissulaire ;
- L'iode ingéré, non pompé par la thyroïde.

Une faible quantité d'iode organique est excrétée par les selles à partir du métabolisme intra-hépatique des H.T.

II - SYNTHESE ET SECRETION DES H.T.

- A - CAPTATION DE L'IODURE

L'iodure est pompé et concentré par le corps thyroïde. C'est un transfert actif nécessitant de l'énergie, fonction du gradient de concentration.

En effet, la concentration des iodures dans la glande est environ vingt fois plus forte que dans le sang circulant. La quantité d'iode capté est à peu près constante dans l'euthyroïdie. La captation est quasi instantanée.

Cependant, l'iodure capté est toujours facilement échangeable avec son homologue plasmatique (19).

Ce stock d'iodure intra-thyroïdien constitue un premier pool d'iodure intra-thyroïdien de petite dimension et à renouvèlement rapide. Il s'oppose à un second pool d'iode minéral, plus vaste, provenant de la déshalogénation des iodotyrosines.

La capacité de la glande thyroïde pour l'halogène bien que considérable reste néanmoins limitée. Lorsque les mécanismes de captation sont saturés, la thyroxinogénèse est inhibée.

- B - OXYDATION DE L'IODURE

L'iodure capté est immédiatement oxydé grâce à des peroxydases. Dès sa formation, l'iode se fixe sur des molécules organiques.

Les processus d'oxydation et d'organification sont très rapides.

- C - ORGANIFICATION

Parmi les protéines thyroïdiennes, la thyroglobuline, grosse molécule de poids moléculaire élevé, joue un rôle fondamental dans la biosynthèse et le stockage de l'hormone.

La thyroglobuline, vaste chaîne d'acides aminés, est iodée au niveau de ses résidus tyrosine. Selon qu'un ou deux atomes d'iode se substituent à l'hydrogène de la tyrosine, il se forme de la mono-iodotyrosine (M.I.T.) ou de la diiodotyrosine (D.I.T.).

- D - FORMATION DES IODOTHYRONINES ou H.T.

Les iodotyrosines sont dépourvues de propriété hormonale.

Seules la 3 - 5 - 3' triodothyronine ou T_3 et

la 3 - 5 - 3' 5' tétraiodothyronine ou T_4 ou

thyroxine possèdent une activité hormonale. Ces hormones se forment uniquement à l'intérieur de la thyroïde.

On admet que T_3 et T_4 se forment à l'intérieur de la molécule de thyroglobuline par condensation oxydative entre résidus d'iodotyrosine :

- 2 molécules de D.I.T. pour la T_4
- 1 molécule de D.I.T. + 1 molécule de M.I.T. pour la T_3.

La possibilité d'une désiodation partielle de la T_4 en T_3 par perte d'un atome d'iode, admise par certains dans les cellules périphériques ne peut être exclue au niveau de la glande elle-même. La synthèse des iodothyronines est lente. Deux jours après administration de radio-iode, on ne retrouve que 10 % de celui-ci dans la thyroïde sous forme de T_3 et T_4 ; 20 % au sixième jour.

- E - STOCKAGE ET LIBERATION DES H.T.

La thyroglobuline iodée est stockée dans la colloïde des vésicules thyroïdiennes. Elle subit une protéolyse enzymatique et libère ses constituants hormonaux et les iodotyrosines.

Le mécanisme de la sécrétion hormonale comporte une sorte de choix physiologique typiquement thyroïdien. T_3 et T_4 passent dans le plasma alors que les iodotyrosines sont déshalogénées in situ par une déshalogénase. L'iodure libéré à l'intérieur de la glande est réutilisé dans la synthèse hormonale. Ce stock d'iodure constitue le deuxième pool d'iodure dit "pool lent" (18).

III - TRANSFERT DES H.T.

Les hormones sécrétées par la thyroïde après hydrolyse de la thyroglobuline passent dans le sang où elles se lient immédiatement à des protéines plasmatiques vectrices, spécifiques.

Ces protéines vectrices sont essentiellement une alpha globuline : la T_4 Binding-Globulin ou TBG et une protéine migrant en avant de l'albumine à l'électrophorèse, la T_4-Binding-Prealbumin ou TBPA. Les hormones existent dans le sang sous une forme libre réellement active et sous une forme liée aux protéines vectrices. Un équilibre existe entre les iodothyronines libres liées, la quantité d'hormone libre étant d'autant plus élevée que la quantité d'hormone présente est plus grande et la capacité de fixation des protéines vectrices plus faibles. La liaison T_3-TBG est moins stable que celle de la T_4 (15).

IV - CATABOLISME

Les principales transformations que subissent les H.T. au niveau de leurs récepteurs cellulaires sont de trois types.

1 - Deshalogénation

2 - Glycuro et Sulfo conjugaison

3 - Désamination et décarboxylation oxydatives.

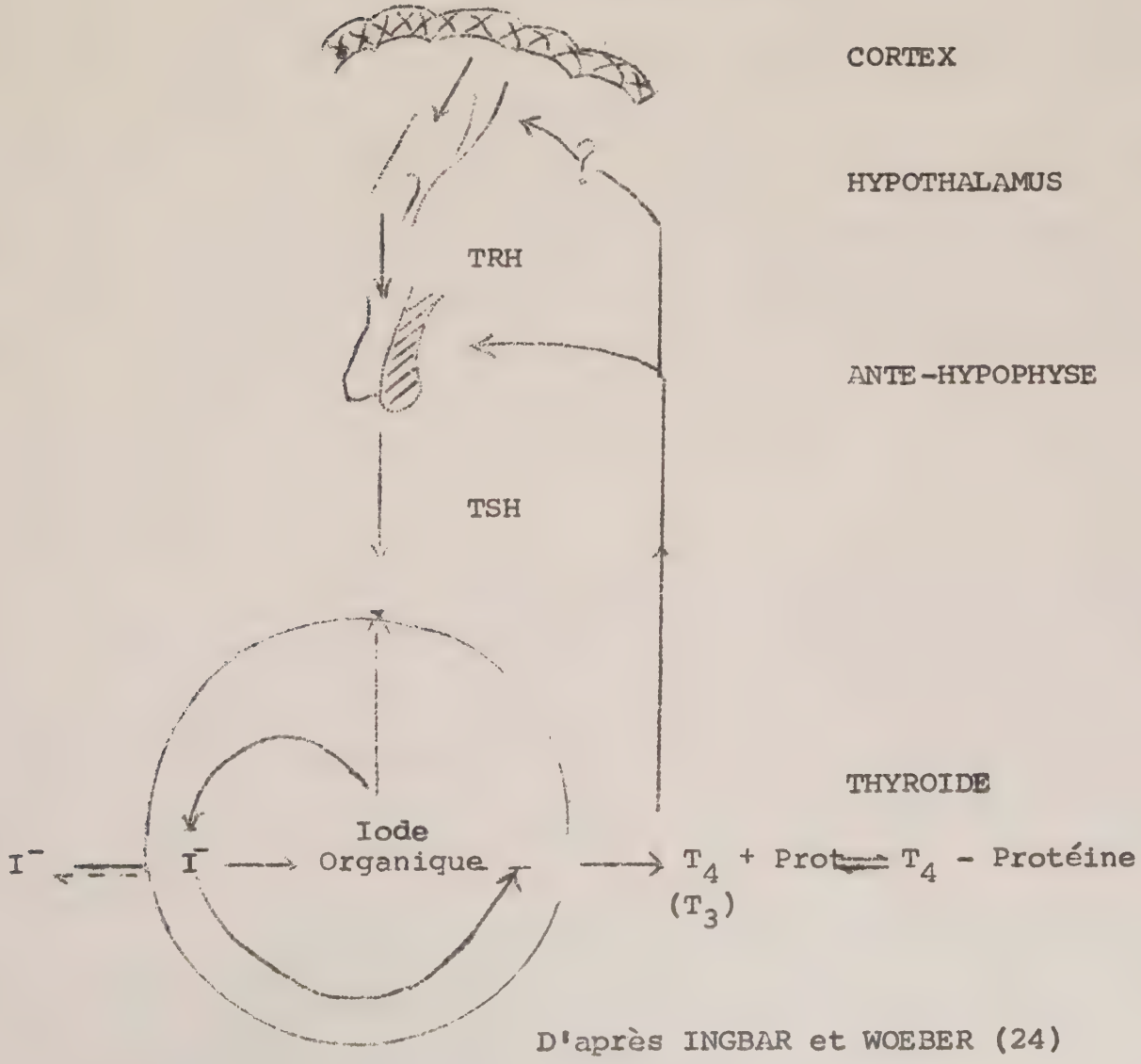
L'utilisation périphérique de l'hormone s'accompagne d'une désiodation. L'iodure est alors disponible pour réintégrer le cycle thyroïdien.

Une infime partie est éliminée par les urines. L'épuration d'iodure par voie rénale est constante à l'état d'équilibre (22, 23).

R E G U L A T I O N

L'activité de la glande thyroïde est soumise au contrôle de centres nerveux, comme les gonades et la cortico-surrénale, la thyroïde participe avec le cortex cérébral, l'hypothalamus et l'hypophyse à un mécanisme classique de régulation.

SCHEMA DE LA REGULATION



D'après INGBAR et WOEBER (24)

I - LA T.S.H.

C'est l'élément essentiel de la régulation du taux d'hormone. Une élévation de la concentration en hormone thyroïdienne ralentit la sécrétion de TSH et inversement un fléchissement en hormone circulante augmente le taux de TSH. Ainsi s'exerce une rétro-action qui maintient par le jeu de l'antéhypophyse la constance de la concentration d'hormone à la périphérie. La TSH stimule toutes les étapes de l'hormonogénèse thyroïdienne.

II - L'HYPOTHALAMUS

Il intervient en libérant la thyrotrophin-releasing hormone ou TRH. Cette dernière stimule la synthèse et l'excrétion de la TSH hypophysaire.

Le dosage radio-immunologique de la TSH récemment mis au point a permis d'étudier avec précision les effets de la TRH (17). Les facteurs induisant sa sécrétion sont incertains : l'hormone libre dans le sang, des stimuli des centres corticaux ?

III - L'IODE

Une carence iodée chronique crée une hypothyroxinémie à l'origine elle-même d'une hypersécrétion de TSH. A l'opposé, une ingestion d'iode massive n'influence pas la captation de radio-iode administré en même temps. On peut administrer jusqu'à deux milligrammes d'iode par jour sans modifier la captation (16).

Avec des doses progressivement plus élevées, on aboutit à un phénomène spécifique à la thyroïde. Cet excès d'iode induit une inhibition relative de l'organification de l'iodure.

Cette "autorégulation" est réversible et transitoire.

Ce phénomène est connu sous le nom d'effet WOLFF-CHAIKOFF.

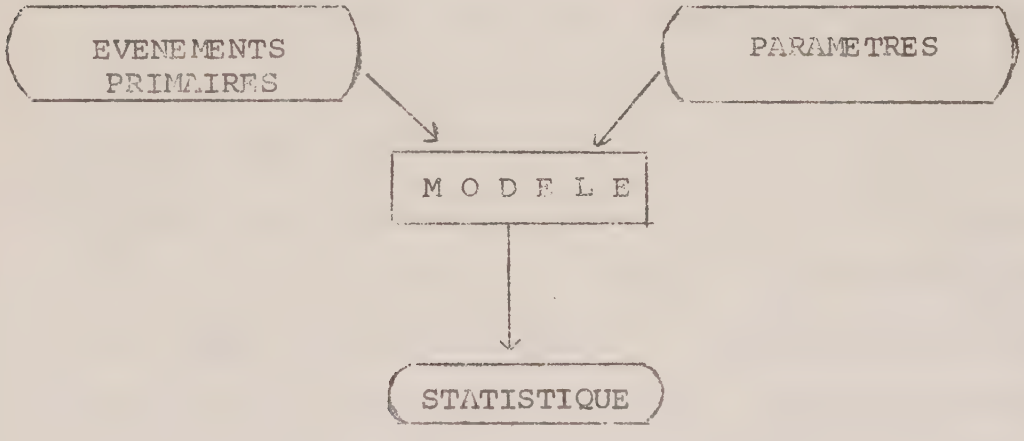
*
* *

GENERALITES SUR LA SIMULATION

La simulation est avant tout un état d'esprit : étant donné un jeu d'hypothèses, on essaie et on évalue les résultats. Pour essayer, on construit un "modèle" comme d'autres construisent des "maquettes". Nous ne parlerons que des modèles informatiques. Un modèle de simulation présente une certaine analogie avec les pendules-jouets, transparents, dont l'enfant voit tous les engrenages : le but n'est pas tant de marquer l'heure, que de comprendre le fonctionnement.

ENTREES-SORTIES D'UN MODELE DE SIMULATION

Il est plus facile de comprendre un modèle de simulation si on le situe dans son environnement.



EVENEMENTS PRIMAIRES

Ce sont les évènements physiques, extérieurs qui influent sur le comportement du système étudié. Dans le modèle thyroïdien, nous avons considéré comme évènements primaires, d'une part l'ingestion d'iode, d'autre part les stimuli hypophysaires. Un modèle unique doit répondre comme un

seul homme à toutes les valeurs des évènements primaires.

PARAMETRES

Ils sont difficiles à expliquer en raison de la richesse des modèles de simulation. Ils s'éclairent par l'exemple. Enumérons seulement :

- Formulation qualitative de chacune des lois d'échange (dans le modèle thyroïdien, figurent des "variables-quantité" et des "variables-délai").

- Valeurs numériques intervenant dans ces formules.

- Lois de probabilité des variables aléatoires.

STATISTIQUES

Les résultats fournis par la simulation sont de nature statistique, notamment des histogrammes, quand il y a des variables aléatoires ; de sorte qu'un seul "passage de simulation renseigne autant qu'un millier d'expériences. Ces résultats peuvent être analysés et comparés aux résultats numériques expérimentaux, avec les méthodes de l'analyse statistique classique (théorie de l'échantillonnage, théorie des tests). Pour que l'interprêtation soit possible, il est toutefois indispensable d'utiliser la méthode de "Monte Carlo"

UTILISATION DU MODELE

Le modèle de simulation est une représentation fidèle et cohérente de la réalité : il y a d'abord un modèle physiologique, puis la traduction de ce modèle (et pas autre chose), en programme.

Comment est-ce possible puisqu'on ne connaît pas la réalité ? On est amené à échafauder des hypothèses localisées, le but du modèle étant de tester ces hypothèses.

Nous ne prétendons pas que ce soit facile et que les laboratoires d'étude sur la thyroïde seront réduits au chômage. Bien au contraire, le modèle va permettre d'étudier rapidement, à faible coût, un très grand nombre d'hypothèses.

La réalité est cohérente, puisqu'elle existe. Des hypothèses locales peuvent être contradictoires. Il est impossible de mettre dans un même modèle de simulation des hypothèses non cohérentes. Certains jeux d'hypothèses sont éliminés au stade de la modélisation, avant même le passage sur ordinateur.

Comment tester une hypothèse ? Nous ne parlerons pas des hypothèses de structure du modèle physiologique, qui ne dépendent que du médecin. Dès qu'un jeu d'hypothèses est formulé (lois d'échange, valeurs numériques, lois de probabilité), on passe le modèle dans la machine et on étudie les statistiques produites. Ces statistiques sont des conséquences des hypothèses. Si les hypothèses sont justes, les résultats sont justes ; le modèle peut alors servir à faire des prédictions. Mais le modèle est encore bien plus important dans la phase antérieure, dite de "validation".

VALIDATION

Si les résultats sont faux (c'est-à-dire non conforme à l'expérience), c'est que les hypothèses sont fausses ; il faut alors les modifier.

Certains résultats sont faux parce qu'incompatibles avec des résultats expérimentaux déjà connus.

D'autres sont incontrôlables à priori, parce qu'il n'existe aucun résultat expérimental connu. Il est alors nécessaire de créer, en laboratoire, des expériences pour vérifier ces résultats.

Il existe donc un véritable feed-back entre la simulation et l'expérimentation médicale, qui permet de préciser peu à peu la connaissance du problème. L'intérêt de la simulation tient à son faible coût, sa rapidité de mise en place et d'exécution ; la simulation permet de choisir, voire de susciter, une expérience cruciale parmi des centaines d'expériences possibles.

Pour la fonction thyroïdienne, nous avons limité la validation à la première partie : comparaison avec des résultats connus.

SIMULATION, TRAVAIL D'EQUIPE

Cette interaction entre la simulation et le laboratoire exige un travail d'équipe. Il faut un médecin et un informaticien. Si l'informaticien ne comprend pas bien le modèle physiologique proposé par le médecin, il a peu de chances de le formuler correctement. Mais surtout, si le médecin ne comprend pas le modèle de simulation, il ne pourra rien en tirer. L'informatique est une technique que les spécialistes seuls peuvent connaître à fond, dans au moins une de ses parties ; mais pour travailler en équipe, le médecin doit se débarrasser de tout complexe d'infériorité. Le mathématicien doit arriver à se faire comprendre du médecin. Celui qui emploie le langage des "polyexponentielles" ou des "équations aux dérivées partielles" est à l'informaticien d'équipe ce que le sorcier guérisseur est au médecin.

Le technicien s'apprécie à son savoir-faire, non à son mystère. Le modèle de simulation est le contraire d'une "boîte noire", c'est une mécanique à rouages transparents.

UTILITE DU SPECIALISTE DE LA SIMULATION

Dans l'équipe, l'informatique est un outil au service de la médecine ; s'il y a un chef d'équipe, ce doit être le médecin. Parfois, des simulations compliquées sur le plan médical sont assez simples quant à l'informatique pour être conduites entièrement par le médecin. Certaines situations nécessitent le concours d'un informaticien spécialisé dans la simulation, notamment les rétro-actions multiples, les contraintes de temps, les aléas.

- RETROACTIONS MULTIPLES

Les systèmes comportant un feed-back ne sont pas très faciles à étudier analytiquement. Les systèmes comportant plusieurs rétroactions simultanées sont rarement accessibles autrement que par simulation. Dans un modèle de simulation, on peut faire intervenir un nombre quelconque de boucles ; dans le cas de la fonction thyroïdienne, le modèle physiologique en fait intervenir trois :

- circuit direct de l'bde,
- déshalogénation intra-thyroïdienne ("pool lent"),
- régulation hormonale (T.S.H.).

- CONTRAINTES DE TEMPS

Dans les équations analytiques, le temps est une variable comme une autre, il est aussi facile de rajeunir

que de vieillir. La simulation, elle, donne au temps son sens physiologique, ce qui permet de résoudre deux types de problèmes :

1 - Organes à comportement sélectif :

Certains organes peuvent avoir deux comportements différents selon que, à l'instant où ils agissent un évènement est déjà ou pas encore survenu. Nous n'avons pas rencontré ce problème dans le cas de la fonction thyroïdienne.

2 - Systèmes non stationnaires :

Dans un système non stationnaire, la notion d'équilibre n'a pas de sens. Les mesures qui expriment l'état du système doivent être répétées en fonction du temps. Nous avons ainsi étudié la perturbation du système thyroïdien, à la suite d'un stimulus unique provoquant une hypersécrétion de TSH.

Un élément essentiel des modèles de simulation est un programme de gestion de l'échéancier, qui permet de suivre les évènements dans l'ordre chronologique. Cet échéancier résout à la fois les problèmes de boucles et les problèmes relatifs au temps.

- ALEAS

La plupart des variables physiologiques sont "aléatoires". Les probabilités nous enseignent que leur calcul est déroutant et inacessible à l'analyse quand elles ne sont pas "normales".

La simulation permet d'obtenir des résultats rigoureux (en probabilité) sans calcul analytique, grâce à la méthode dite de "Monte Carlo". Celle-ci consiste à créer un échantillon aléatoire de variables d'entrée, conforme à leurs lois de probabilité, quelle qu'elles soient, à suivre cet échantillon à travers un processus certain (le modèle) et à obtenir un échantillon "au hasard" de résultats, que l'on peut analyser par des méthodes classiques. Nos connaissances médicales sur la fonction thyroïdienne étant insuffisantes, nous avons introduit une seule variable aléatoire : le délai de transport des iodothyronines combinées aux protéines vectrices vers les tissus où elles se dégradent.

*
* *

MODELE PHYSIOLOGIQUE

L'étude de la fonction thyroïdienne se heurte à de nombreuses difficultés :

- Coexistence de formes minérales et organiques de l'iode.

- Stockage de l'iode après incorporation dans de grosses molécules.

- Recyclage de l'iode après désiodation des composés organo-iodés à l'intérieur et à l'extérieur de la thyroïde.

- L'auto-régulation ou effet Wolff-Chaikoff.

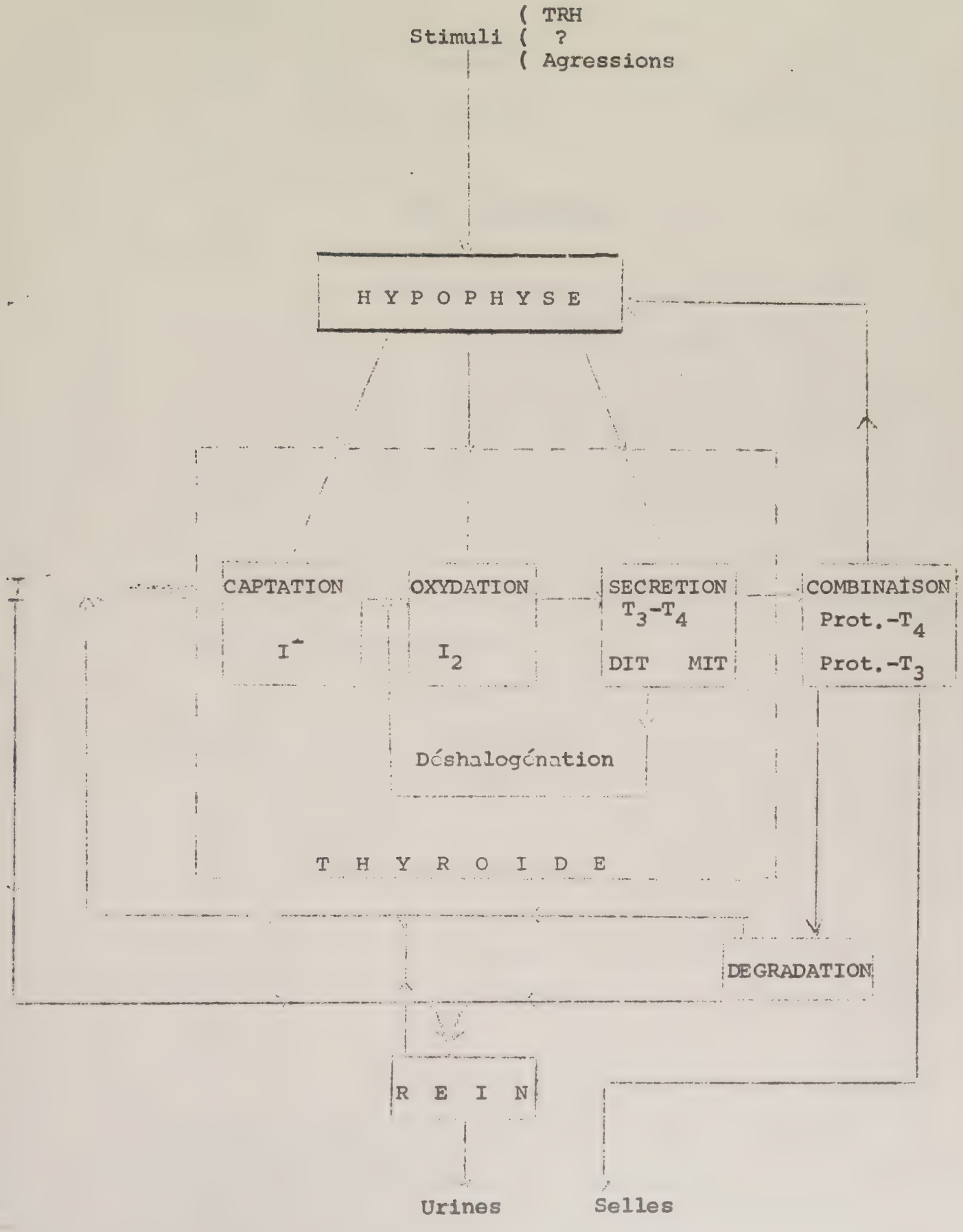
Cette complexité a fait proposer un grand nombre de modèles cherchant à rendre compte des faits expérimentaux.

"Un modèle est une idéation du système concret, simplifié "par rapport à lui. Il n'est pas vrai ou faux, il décrit cor- "rectement ou non, à une certaine approximation ce système. "Son intérêt est que l'on pourra mener les études sur ce "modèle au lieu de les faire sur le système concret. On pour- "ra en particulier prédire des phénomènes ou des comportements "que l'expérimentation viendra confirmer.
"On conçoit aisément que la justesse des conclusions est liée à la validité des hypothèses". (20).

Notre modèle physiologique est un schéma global de la fonction thyroïdienne. Loin de décrire en détails tou-

tes les étapes biochimiques des H.T., il est constitué par les éléments essentiels et classiques admis par tous. Il a le mérite quoique déjà fort complexe, d'être accessible à toutes modifications imposées par autant d'éléments déjà existants et d'autres à venir.

Dans notre modèle, toutes les fonctions, nommées "variables à tester" peuvent prendre toute forme arbitraire, à la disposition de l'expérimentateur qui introduit pour chacune d'elles un sous-programme de calcul à sa convenance.


(TRH
Stimuli (?
(Agressions
H Y P O P H Y S E
CAPTATION
I^-
OXYDATION
I_2
SECRETION
T_3-T_4
DIT MIT
COMBINAISON
Prot.-T_4
Prot.-T_3
Déshalogénation
T H Y R O I D E
DEGRADATION
R E I N
Urines
Selles

L'iode ingéré est en partie capté au voisinage de la thyroïde et passe sous forme d'iodure à l'intérieur de la glande, tandis qu'une partie de l'iodure passe directement, par la circulation plasmatique, au rein, deuxième site d'épuration.

Dans la thyroïde, l'iodure, après sa captation, est oxydé en iode.

L'iode est fixé sur la thyroglobuline - c'est la fonction "sécrétion" de la glande. L'iode s'y trouve sous forme d'iodotyrosines (M.I.T. et D.I.T.) et d'H.T. (T_3 et T_4). Là, une protéolyse libère d'une part les H.T. qui vont hors de la glande tandis que les iodotyrosines sont retenues à l'intérieur de la thyroïde. Une déshalogénation libère l'iodure des iodotyrosines constituant le "pool lent" des iodures. La T.S.H. a une action facilitatrice sur ces trois étapes de l'hormonogénèse.

Rappelons que ces trois réactions s'enchaînent rapidement dans une thyroïde normale.

Les iodothyronines passées dans la circulation sont combinées aux protéines vectrices plasmatiques. Cette combinaison est réversible. Il existe un équilibre entre la forme combinée des hormones et leur forme libre, la seule qui diffuse et agisse au niveau des tissus et sur l'hypophyse où elle inhibe la sécrétion de T.S.H. (feed-back négatif).

Dans les tissus, les H.T. sont dégradées.

On remarque deux voies d'élimination dans le modèle :

- par le tube digestif, une faible quantité d'iode organique est éliminée dans les selles.

- par le rein, c'est la voie la plus importante.

L'iodure a une double provenance :

1 - Provenance directe, à partir de la circulation, de l'iodure non capté au niveau de la thyroïde et de l'iodure excrété par la glande.

2 - Provenance indirecte, à partir de la dégradation des hormones dans les tissus.

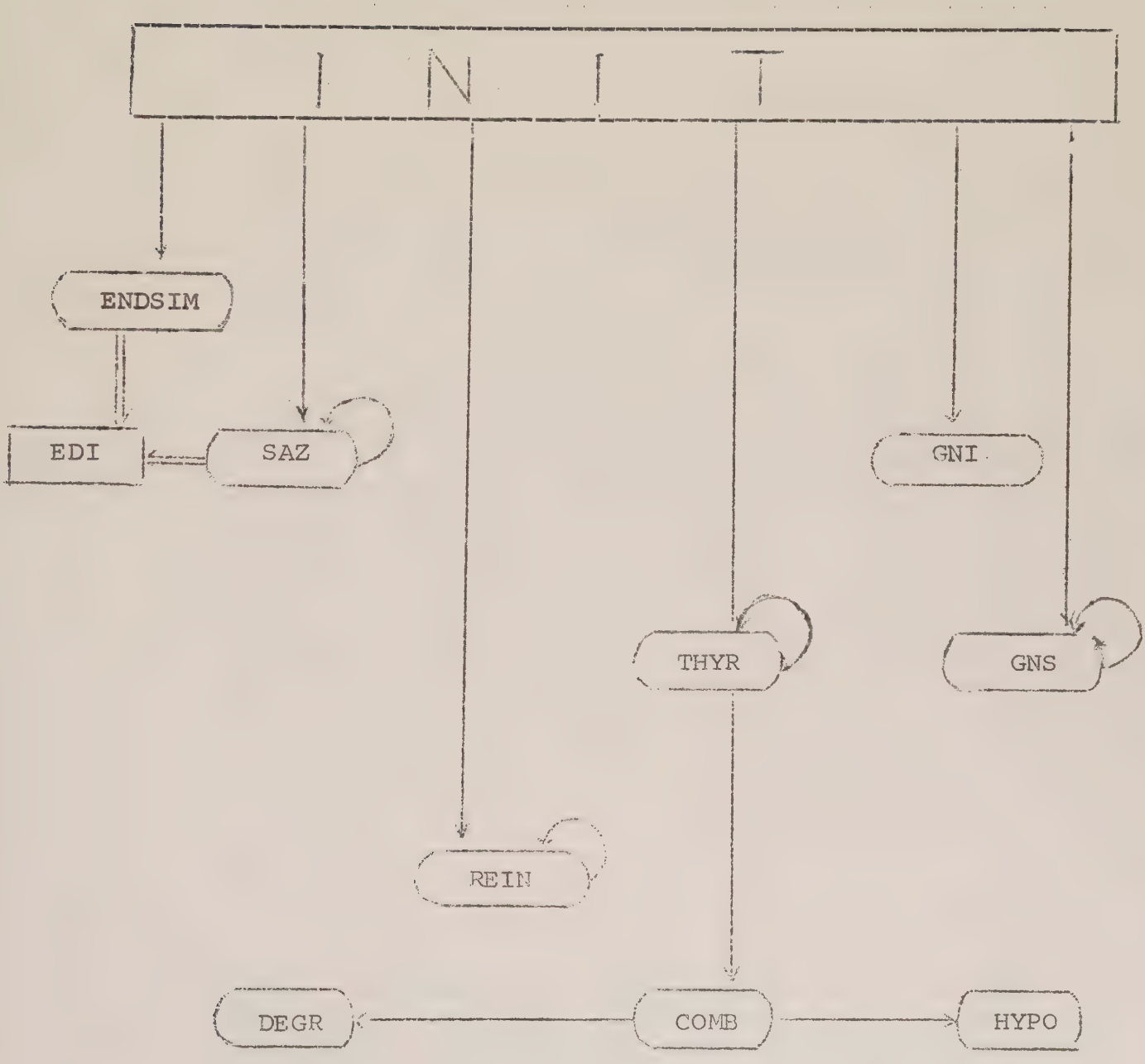
L'iodure a également un double destin. L'iodure filtré dans le glomérule est en partie repompé vers la circulation. Une quantité à peu près fixe d'iodure est éliminée dans les urines.

Enfin, une partie de l'iodure provenant de la dégradation tissulaire des hormones est directement déversée dans la circulation et ramené au voisinage de la thyroïde, disponible à la captation.

*
* *

M O D E L E D E S I M U L A T I O N

G R A P H I Q U E



MODELE DE SIMULATION

Le modèle comporte sept types d'évènements physiologiques qui s'enchaînent entre eux conformément au graphiqu précédent.

Chacun des évènements mentionnés sur ce graphique s'exécute à un instant déterminé. Chaque flèche signifie que l'évènement "origine" provoque la réalisation de l'évènement "extrémité" après un délai calculé au cours de l'évènement "origine".

GNS représente la génération d'un stimulus hypophysaire avec hypersécrétion de TSH. Ces stimuli sont indépendants du fonctionnement de la thyroïde ; c'est pourquoi le délai entre deux stimuli peut être calculé dans le programme GNS lui-même ; c'est ce que signifie la flèche en forme de boucle sur GNS. Un stimulus ne provoque aucun évènement nouveau, mais il modifie les vitesses de réaction par l'intermédiaire de la TSH. Chaque évènement THYR tiendra compte de la quantité de TSH pour calculer la vitesse de réaction.

GNI représente l'ingestion d'iode. Celle-ci est aussi indépendante du fonctionnement de la thyroïde. Dans les "données" du programme, nous avons supposé que cette ingestion n'était pas continue mais au contraire massive, à la suite de chaque repas. S'il en est bien ainsi, le stock d'iodure plasmatique n'est pas constant en régime station-

-naire, mais varie en "dents de scie" au cours de la journée.

THYR représente l'ensemble des fonctions internes de la thyroïde, y compris la captation d'iodure et la sécrétion d'hormones. Nous supposons que ces fonctions sont continues. Pour des raisons matérielles, liées à l'utilisation d'un ordinateur, nous ne pouvons exécuter le programme THYR qu'à intervalle périodique. Cet intervalle s'identifie à ce qu'on appelle dans les mathématiques analytiques lë "pas d'intégration". Ce "pas d'intégration" est en général omis dans la description des modèles analytiques, car il est de l'ordre de un millionième de seconde.

Dans les données, nous nous sommes imposé un pas de vingt minutes ; ce pas pourra être abaissé quand la précision des valeurs expérimentales disponibles sur la thyroïde le justifiera.

Le programme THYR décrit la captation, l'oxydation, la sécrétion d'hormone, la mise en réserve d'iode et la déshalogénation ("pool lent").

Toutes les vitesses de réaction dépendent de la quantité de T.S.H. présente. Une partie de la T.S.H. est désactivée. Les hormones iodées après un certain délai vont quitter la thyroïde et se combiner à des protéines plasmatiques vectrices puis se libérer en partie de celles-ci constituant l'hormone active : c'est ce qu'exprimera le programme COMB.

COMB calcule la quantité d'iode actif, sous forme d'hormone. Au bout d'un certain délai, l'iode actif parvient

dans les tissus où il joue son rôle et se dégrade. C'est ce qu'exprimera le programme DEGR.

Compte tenu de la dispersion des tissus où s'effectue la dégradation, il nous a paru invraisemblable de considérer ce délai comme une constante ; nous avons donc effectué les calculs avec un délai aléatoire, ce qui ne présente aucune difficulté dans les modèles de simulation.

Une partie de l'iode hormonal exerce aussi un feed-back négatif au niveau de l'hypophyse (avec des relais qui ne dénaturent pas le modèle) en inhibant partiellement la sécrétion de TSH. C'est ce qu'exprimera le programme HYPO.

Une petite partie d'iode organique est éliminée par les selles.

HYPO calcule la sécrétion de TSH

DEGR calcule la quantité d'iode réduit reversée au pool d'iodure plasmatique.

REIN représente l'élimination d'iodure plasmatique. L'iode est éliminé dès qu'il ne peut plus être recyclé ; on suppose donc l'élimination continue. Nous avons appliqué à cet évènement le même pas d'intégration (vingt minutes) que pour le programme THYR.

LES TROIS BOUCLES

1 - CIRCUIT PRINCIPAL :

La "boucle" est fermée par l'intermédiaire du stock d'iodure plasmatique ; l'ingestion d'iode (ING) augmente ce stock.

L'évènement THYR en prélève une partie (captation) et en restitue simultanément (réversibilité de la captation). L'utilisation de l'hormone par les tissus (DEGR) entraîne la déshalogénation des formes organiques et l'accroissement du stock d'iodure plasmatique. Le REIN filtre de l'iodure qui est en partie éliminé tandis qu'une autre partie est réservée au stock d'iodure plasmatique.

2 - "POOL LENT".

La boucle intrathyroïdienne est fermée par l'intermédiaire du stock d'iodotyrosines. Chaque évènement THYR crée des iodotyrosines et augmente ce stock. Simultanément, chaque évènement THYR augmente le stock d'iodure thyroïdien par déshalogénation des iodotyrosines crées par des évènements THYR antérieurs.

3 - REGULATION HORMONALE

La boucle est fermée par l'intermédiaire de la concentration de TSH active au niveau de la thyroïde. Chaque évènement THYR sécrète une quantité d'H.T., fonction de cette quantité de TSH, et désactive une partie de la TSH.

Chaque évènement HYPO accroît la quantité de TSH, active au niveau de la thyroïde, en fonction de la quantité d'H.T. précédemment libérée.

LES SOUS-PROGRAMMES UTILITAIRES

Chaque évènement physiologique est représenté par un sous-programme. Faute de disposer d'un langage de simulation, nous avons écrit des sous-programmes "utilitaires"

qui assurent une liaison correcte entre les évènements.

- GESTION DE L'ECHEANCIER

Le sous-programme CAUSE traduit les "flèches" du graphique ; il inscrit à l'échéancier un évènement futur.

Le sous-programme SCAN scrute l'échéancier ; c'est grâce à lui que les évènements "surviennent" dans l'ordre chronologique.

Les langages de simulation et la gestion de l'échéancier sont décrits par R. EHRMANN (25).

- ALLOCATION DYNAMIQUE

La complexité du modèle (qui ne peut que s'accroître avec la connaissance) et la durée de la simulation entraînent une énorme consommation de "mémoire centrale", susceptible de dépasser la capacité de la machine !

L'allocation dynamique consiste à ne "garder" la mémoire que pendant le temps strictement nécessaire et à la ventiliser ensuite. La quantité totale de mémoire consommée ne dépend donc pas de la durée simulée.

Le sous-programme AVL attribue à tout évènement la quantité de mémoire qu'il réclame.

Le sous-programme RELEASE rend cette mémoire disponible quand le programme n'en a plus besoin.

L'allocation dynamique a été étudiée par R. EHRMANN (26).

LES SOUS-PROGRAMMES STATISTIQUES

Le modèle doit fournir des résultats numériques. Aussi représente-t-il à la fois le modèle physiologique et un modèle abstrait d'appareillage de mesures. Les mesures sont prises dans le corps des programmes physiologiques ; grâce au principe de l'échéancier, les intégrales par rapport au temps ("bilans") se réduisent à des additions.

Le sous-programme SAZ provoque périodiquement l'édition de deux groupes de statistiques :

- statistiques couvrant la dernière période.
- Statistiques cumulées depuis le début de l'expérience ; puis il réinitialise les statistiques.

Le sous-programme EDI matérialise l'édition. Il publie un bilan complet de l'iode (stocks et flux) de la fonction thyroïdienne, avec en tête, la définition de la période sur laquelle porte ce bilan : durée et début par rapport au début de l'expérience.

Cette façon de "voir" permet d'étudier des phénomènes non stationnaires, comme on le verra notamment dans le deuxième exemple d'application (effet de la TSH). Le sous-programme EDSIM est une variante de SAZ, qui provoque en outre l'arrêt de la simulation.

L'INITIALISATION

Elle a été scindée en deux programmes :

- Programme principal : initialise les conditions physiologiques et lit les "données" qui décrivent le protocole expérimental.
- INIT : initialise les utilitaires.

*
* *

PROCEDURE DE VALIDATION

GENERALITES

Les informations numériques sur la fonction thyroïdienne ayant reçu le concensus des spécialistes sont peu nombreuses. Nous avons donc proposé des lois d'échange qui reposent essentiellement :

- d'une part sur la loi d'action de masse,
- d'autre part sur l'invraisemblance des valeurs infinies que fourniraient des fonctions analytiques.

On trouvera en annexe 1 l'expression des lois d'échange que nous avons utilisé.

Ces lois dépendent de paramètres numériques. Nous avons limité la validation à l'ajustement de ces paramètres numériques de sorte que le bilan simulé s'identifie au bilan communément admis que nous avons publié dans les "généralités sur la physiologie de la fonction thyroïdienne". Il appartient aux laboratoires spécialisés de pousser plus loin la validation et de modifier la forme même des lois d'échange. Les délais séparant deux évènements liés sont aussi des variables à tester. Ils sont vraisemblablement tous aléatoires. Faute d'information, nous avons pris des constantes sauf pour le délai qui sépare la combinaison de la dégradation. Il nous a semblé que les tissus où s'effectuait la dégradation étaient trop divers pour qu'une variable certaine paraisse raisonnable. Les expressions que nous avons utilisées pour les délais, figurent également à l'annexe 1, parmi les variables à tester.

Les lois d'échange et les lois de probabilité utilisées pourront être modifiées ultérieurement par les spécialistes, sans que cela change le modèle.

Le même modèle pourra produire des statistiques beaucoup plus détaillées que celles auxquelles nous avons été limitée par le manque d'assurance dans les connaissances numériques actuelles.

L'introduction de détails plus précis dans le fonctionnement de certaines étapes, constituera un affinement du modèle actuel.

ANALYSE DES RESULTATS CHEZ L'HOMME NORMAL

Nous avons introduit en "données" le protocole expérimental "NORMAL" suivant :

- Pas de stimulus hypophysaire.
- Ingestion d'iode : 100 microgrammes par jour répartis en trois repas égaux, équidistants.
- Durée de l'expérience simulée : trois jours avec enregistrement des mesures toutes les 24 heures.

On obtient un régime d'équilibre, les résultats les plus pertinents sont ceux de la dernière mesure (période couverte : 72 heures), que l'on compare avec ceux de la littérature spécialisée (14).

	MODELE	EXPERIENCE
STOCKS IODE EN MICROGR.		
MINERAL PLASMATIQUE	76	75
MINERAL THYROIDIEN	1000	1000
ORGANIQUE THYROIDIEN	8995	9000
ORGANIQUE PLASMATIQUE	502	500
FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR		
CAPTATION	54	55
SECRETION	55	55
VERS LES TISSUS	50	50
DES TISSUS VERS PLASMA	50	50
ELIMINATION URINAIRE	96	95
ELIMINATION FECALE	5	5

PREMIER EXEMPLE D'APPLICATION : ETUDE DE L'EFFET WOLFF-CHAIKOFF

Protocole expérimental "HYPER-IODATION REPETEE".

Nous avons introduit les mêmes données que pour le protocole NORMAL, sauf l'ingestion d'iode que nous avons portée à 2 000 microgrammes par jour pendant toute la durée de l'expérience.

Du fait que l'"hyperiodation" commence seulement au début de la simulation, 3 jours ne suffisent pas pour atteindre un nouvel état d'équilibre. Nous avons donc porté à soixante heures la "durée d'adaptation" qui précède le début des mesures.

On compare les résultats de la troisième journée de mesure, avec ceux du cas NORMAL.

	HYPER	NORMAL
STOCKS IODE EN MICROGRAMMES		
MINERAL PLASMATIQUE	1 692	76
MINERAL THYROIDIEN	1 052	1 000
ORGANIQUE THYROIDIEN	9 049	8 995
ORGANIQUE PLASMATIQUE	740	502
FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR		
CAPTATION	72	54
SECRETION	50	55
VERS LES TISSUS	35	50
DES TISSUS VERS PLASMA	3	50
ELIMINATION URINAIRE	1 906	96
ELIMINATION FECALE	6	5

On note la faible augmentation de la captation et la sécrétion presque inchangée.

DEUXIEME EXEMPLE D'APPLICATION : ETUDE DE L'ACTION DE LA TSH.

Protocole expérimental "STIMULUS HYPOPHYSAIRE".

Nous avons introduit les mêmes données que pour le protocole NORMAL, sauf un stimulus hypophysaire unique, qui double brutalement la quantité de TSH au niveau de la thyroïde au début de l'expérience.

La perturbation est intéressante à suivre jour par jour, puisqu'on va revenir lentement à l'état d'équilibre normal.

Comparons le bilan de la troisième journée avec le

bilan normal.

	3è. J.après TSH	NORMAL
STOCKS IODE EN MICROGRAMMES		
MINERAL PLASMATIQUE	76	76
MINERAL THYROIDIEN	982	1 000
ORGANIQUE THYROIDIEN	8 989	8 995
ORGANIQUE PLASMATIQUE	525	502
FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR		
CAPTATION	55	54
SECRETION	63	55
VERS LES TISSUS	53	50
DES TISSUS VERS PLASMA	51	50
ELIMINATION URINAIRE	96	96
ELIMINATION FECALE	6	5

Avant de conclure, nous donnerons dans les pages suivantes, les résultats bruts fournis par la machine.

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
NORMAL

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	6
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	Ø
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	6

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	79
MINERAL THYROIDIEN	1ØØØ
SXT = 18ØØ	
SYT = 7199	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8999
STT = 9999	
SXC = 25Ø	
SXD = 252	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	5Ø2
(SHT = 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	133
CAPTATION	55
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	54
TISSUS VERS PLASMA	44
ELIMINATION URINAIRE	1Ø5
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
NORMAL

DUREE EN HEURES DEPUIS LE	
DEBUT DE LA SIMULATION	3Ø
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	24
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MOCROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	77
MINERAL THYROIDIEN	1ØØØ
SXT = 18Ø1 SYT = 7197	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8998
STT = 9998	
SXC = 25Ø SXD = 254	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	5Ø4
(SHT= 997)	

FLUX EN MOCROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	54
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	52
TISSUS VERS PLASMA	5Ø
ELIMINATION URINAIRE	97
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
NORMAL

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	54
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	48
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	1ØØØ
SXT = 18Ø2 SYT = 7194	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8996
STT = 9996	
SXC = 25Ø SXD = 252	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	5Ø2
(SHT = 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	54
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	49
TISSUS VERS PLASMA	51
ELIMINATION URINAIRE	96
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
NORMAL

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	54
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	48
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	48

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	1ØØØ
SXT = 18Ø2 SYT = 7194	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8996
STT = 9996	
SXC = 25Ø SXD = 252	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	5Ø2
(SHT = 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	54
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	5Ø
TISSUS VERS PLASMA	5Ø
ELIMINATION URINAIRE	97
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
NORMAL

DUREE EN HEURES DEPUIS LE	
DEBUT DE LA SIMULATION	78
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	72
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	1ØØØ
SXT = 1803 SYT = 7192	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8995
STT = 9995	
SXC = 250 SXD = 252	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	502
(SHT = 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	54
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	5Ø
TISSUS VERS PLASMA	5Ø
ELIMINATION URINAIRE	96
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
NORMAL

DUREE EN HEURES DEPUIS LE	
DEBUT DE LA SIMULATION	78
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	72
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	72

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	1ØØØ
SXT = 18Ø3 SYT = 7192	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8995
STT = 9995	
SXC = 25Ø SXD = 252	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	5Ø2
(SHT = 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	54
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	5Ø
TISSUS VERS PLASMA	5Ø
ELIMINATION URINAIRE	96
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
HYPER-IODATION REPETEE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	6Ø
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	Ø
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	6Ø

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	1618
MINERAL THYROIDIEN	1Ø27
SXT = 18Ø7 SYT = 72Ø1	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9ØØ8
STT = 1ØØ35	
SXC = 265 SXD = 353	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	618
(SHT= 997)	

FLUX EN MICROGRAMME PAR JOUR

INPUT	2133
CAPTATION	68
SECRETION	54
VERS LES TISSUS	45
TISSUS VERS PLASMA	4
ELIMINATION URINAIRE	1451
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
HYPER-IODATION REPETEE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE	
DEBUT DE LA SIMULATION	84
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	24
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	167Ø
MINERAL THYROIDIEN	1Ø37
SXT = 1813 SYT = 72Ø5	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9Ø18
STT = 1ØØ55	
SXC = 274 SXD = 386	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	66Ø
(SHT= 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	1999
CAPTATION	72
SECRETION	51
VERS LES TISSUS	37
TISSUS VERS PLASMA	3
ELIMINATION URINAIRE	1879
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
HYPER-IODATION REPETEE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	1Ø8
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	48
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	1686
MINERAL THYROIDIEN	1Ø45
SXT = 1821 SYT = 7211	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9Ø32
STT = 1ØØ77	
SXC = 283 SXD = 417	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	7ØØ
(SHT= 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	1999
CAPTATION	72
SECRETION	5Ø
VERS LES TISSUS	35
TISSUS VERS PLASMA	3
ELIMINATION URINAIRE	1914
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
HYPER-IODATION REPETEE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	1Ø8
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	48
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	49

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	1686
MINERAL THYROIDIEN	1Ø45
SXT = 1821	
SYT = 7211	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9Ø32
STT = 1ØØ77	
SXC = 283	
SXD = 417	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	7ØØ
(SHT = 997)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	1999
CAPTATION	72
SECRETION	50
VERS LES TISSUS	35
TISSUS VERS PLASMA	3
ELIMINATION URINAIRE	1896
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
HYPER-IODATION REPETEE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	132
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	72
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	1692
MINERAL THYROIDIEN	1Ø52
SXT = 1831 SYT = 7218	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9Ø49
STT = 1Ø1Ø1	
SXC = 292 SXD = 448	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	74Ø
(SHT = 1Ø57)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	1999
CAPTATION	73
SECRETION	49
VERS LES TISSUS	34
TISSUS VERS PLASMA	4
ELIMINATION URINAIRE	1925
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
HYPER-IODATION REPETEE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	132
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	72
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	72

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	1692
MINERAL THYROIDIEN	1Ø52
SXT = 1831 SYT = 7218	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9049
STT = 1Ø1Ø1	
SXC = 292 SXD = 448	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	74Ø
(SHT = 1Ø57)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	1999
CAPTATION	72
SECRETION	5Ø
VERS LES TISSUS	35
TISSUS VERS PLASMA	3
ELIMINATION URINAIRE	19Ø6
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
STIMULUS HYPOPHYSAIRE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE	
DEBUT DE LA SIMULATION	6
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	Ø
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	6

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES	
MINERAL PLASMATIQUE	79
MINERAL THYROIDIEN	989
SXT = 18Ø6 SYT = 7198	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9ØØ4
STT = 9993	
SXC = 255 SXD = 252	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	5Ø7
(SHT = 175Ø)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR	
INPUT	133
CAPTATION	56
SECRETION	75
VERS LES TISSUS	54
TISSUS VERS PLASMA	44
ELIMINATION URINAIRE	1Ø5
ELIMINATION FECALE	5

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
STIMULUS HYPOPHYSAIRE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	3Ø
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	24
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	975
SXT = 1813 SYT = 7187	
ORGANIQUE THYROIDIEN	9ØØØ
STT = 9975	
SXC = 27Ø SXD = 255	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	525
(SHT = 1245)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	55
SECRETION	73
VERS LES TISSUS	53
TISSUS VERS PLASMA	5Ø
ELIMINATION URINAIRE	97
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
STIMULUS HYPOPHYSAIRE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	54
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	48
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	977
SXT = 1817 SYT = 7177	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8994
STT = 9971	
SXC = 27Ø SXD = 256	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	526
(SHT = 1Ø91)	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	55
SECRETION	59
VERS LES TISSUS	52
TISSUS VERS PLASMA	51
ELIMINATION URINAIRE	96
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
STIMULUS HYPOPHYSAIRE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	54
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	48
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	48

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	977
SXT = 1817	
SYT = 7177	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8994
STT = 9971	
SXC = 27Ø	
SXD = 256	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	526
(SHT = 1Ø91	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	55
SECRETION	66
VERS LES TISSUS	53
TISSUS VERS PLASMA	51
ELIMINATION URINAIRE	97
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
STIMULUS HYPOPHYSAIRE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	78
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	72
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	24

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	982
SXT = 182Ø SYT = 7169	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8989
STT = 9971	
SXC = 267 SXD = 258	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	525
(SHT = 1Ø46	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	55
SECRETION	55
VERS LES TISSUS	53
TISSUS VERS PLASMA	51
ELIMINATION URINAIRE	96
ELIMINATION FECALE	6

PROTOCOLE EXPERIMENTAL
STIMULUS HYPOPHYSAIRE

DUREE EN HEURES DEPUIS LE

DEBUT DE LA SIMULATION	78
DEBUT VALIDE DE L'EXPERIENCE	72
DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE PAR LE BILAN CI-APRES	72

STOCKS IODE EN MICROGRAMMES

MINERAL PLASMATIQUE	76
MINERAL THYROIDIEN	982
SXT = 182Ø SYT = 7169	
ORGANIQUE THYROIDIEN	8989
STT = 9971	
SXC = 267 SXD = 258	
ORGANIQUE PLASMATIQUE	525
(SHT = 1Ø46	

FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR

INPUT	99
CAPTATION	55
SECRETION	63
VERS LES TISSUS	53
TISSUS VERS PLASMA	51
ELIMINATION URINAIRE	96
ELIMINATION FECALE	6

C O N C L U S I O N

En conclusion le modèle de simulation :

- rend compte du bilan détaillé de l'iode pour l'ensemble des fonctions thyroïdiennes. Il permet de vérifier la cohérence des études partielles détaillées.

- Rend compte des perturbations accidentelles chez l'homme normal et leur évolution dans le temps ;

- permet de simuler instantanément un très grand nombre d'expériences par simple changement des données "protocole expérimental" ;

- permet de tester, presque instantanément, un très grand nombre d'hypothèses, par simple changement des variables à tester ;

- tient compte du caractère aléatoire de ces variables et de leurs lois de probabilité telles qu'elles sont données par l'expérience ;

- s'adapte avec une grande souplesse aux progrès de la connaissance ;

- est très bon marché : le protocole "NORMAL" a été traité en moins de onze secondes sur l'ordinateur PDP 10 du centre de calcul de la Faculté de Médecine Pitié-Salpétrière le programme occupe six K de mémoire centrale, quelle que soit la durée simulée ;

- permet de réduire dans une proportion considérable le nombre des expériences de laboratoire nécessaire à la recherche.

- Enfin le modèle de simulation n'est pas une abstraction mathématique ; il est l'image même du modèle physiologique.

*

* *

A N N E X E 1

VARIABLES QUANTITE A TESTER

QIX Fonction transformation iodure capté en iode hormonal.
QIX (DUR) = DUR*SIT*AMIN 1 (KGL, KIX * SHT/SXT)

QIY Fonction rétention iode de MIT et DIT
QIY = KIY*QTC

QPT Fonction Captation
QPT (DUR) = DUR*(KKC*AMIN 1 (75., .00000 1*SHT*SIP)
+ SIP*AMIN 1 (KGL, KPT*SHT/SIT)

QYI Fonction déshalogénation MIT et DIT
QYI (DUR) = DUR*SYT*AMIN 1 (KGL, KYI*SHT/SIT))

QTC Fonction combinaison des hormones aux protéines vectrices plasmatiques
QTC (DUR) = DUR*AMIN 1 (KWC* 1000., .001*SXT)
AMIN 1 (KGL, KTC SHT/SXC)

QTE Fonction désactivation de la TSH
QTE (DUR) = DUR*KTE*SHT

QCH Quantité de T_3 et T_4 libre agissant sur l'hypophyse
QCH = KCH*QTC

QCD Fonction dégradation des hormones dans les tissus
QCD (DUR) = DUR*SXC*AMIN 1 (KGL, KCD/SXD)

QDP Fonction déshalogénation périphérique tissulaire
QDP (DUR) = DUR*SXD*AMIN 1 (KGL, KDP/SIP)

QHT Quantité de TSH active agissant sur l'hormonogénèse
QHT (DUR) = DUR*KHT*DTT/AMAX Ø (1, MQ)

QRE Quantité d'iode minéral filtré par le rein
QRE = DUR*KRE*SIP

QXE Quantité d'iode organique éliminée dans les selles.
QXE (DUR) = DUR*KXE*SXC

VARIABLES DELAI A TESTER

DTC Délai depuis protéolyse de la thyroïde jusqu'à combinaison protéines rectrices
DTC = 10 minutes

DCH Délai action hormone sur l'hypophyse
DCH = 7 200 minutes.

DCD Délai action hormone sur les tissus : aléatoire
DCD = 400 + 200*RAN (1).

*
* *

A N N E X E 2

P R O G R A M M E

```
C                          SIMULATION THYROIDE
C
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/QEP,QEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,QEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NON,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
       READ(5,9)(TITR(I),I=1,18)
      WRITE(5,9)(TITR(I),I=1,18)
    9 FORMAT(18A4)
      READ(5,100)DTT
      WRITE(5,100)DTT
C     DTT=DUREE EN MINUTES ENTRE 2 CALCULS(THYR)
      READ(5,100)DS,DA,DZZ,DPS
      WRITE(5,100)DS,DA,DZZ,DPS
C     DUREES EN HEURES
C     DS=SIMULATION,DA=ADAPTATION,DZZ=ENTRE MESURES,DPS=1E STIMULU
      DS=60*DS
      DA=60*DA
      DZZ=60*DZZ
      DPS=60*DPS
      READ(5,100)QEP,QEH
      WRITE(5,100)QEP,QEH
C  INPUT IODE,MICROGRAMMES PAR JOUR. INPUT TSH PAR STIMULUS
      QEP=QEP*1000/3
C     STOCKS INITIAUX EN GRAMMES*10**(-9)
      SIP=75000
      SIT=1000000
      SXT=1800000
      SYT=7200000
      SXC=250000
      SXD=250000
      SHT=1000
      READ(5,110)KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      WRITE(5,110)KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
  100 FORMAT(8(4X,I6))
  110 FORMAT(4X,F12.8)
      CR=1
      CT=2
      CC=3
      CH=4
      CD=5
      CI=6
      CZ=7
      CS=8
      BEP=0
      BPT=0
      BTC=0
      BCD=0
      BDP=0
      BRE=0
      BXE=0
      PZ=0
      CALL INIT
      STOP
      END
```

```
C
      SUBROUTINE THYR
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/GEP,GEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PT
      DATE(NOW)=TIME+DTT
      CALL CAUSE(NOW)
      MQ=QTC(DUR)
      CALL AVL(COM)
      ID(COM)=CC
      QE(COM)=MQ
      DATE(COM)=TIME+DTC
      CALL CAUSE(COM)
      SXT=SXT-MQ
      MQ=QIX(DUR)
      SXT=SXT+MQ
      SIT=SIT-MQ
      QIY=KIY*MQ
      SYT=SYT+QIY
      SIT=SIT-QIY
      MQ=QPT(DUR)
      SIT=SIT+MQ
      SIP=SIP-MQ
      BPT=BPT+MQ
      MQ=QYI(DUR)
      SIT=SIT+MQ
      SYT=SYT-MQ
      SHT=SHT-QTE(DUR)
      PT=TIME
      RETURN
      END
C
C
C
C
C
      SUBROUTINE COMB
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      REAL RAN
      COMMON/PHYS/GEP,GEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PC
      MQ=QE(NOW)
      SXC=SXC+MQ
      BTC=BTC+MQ
      MQ=QCD(DUR)
      ID(NOW)=CD
      QE(NOW)=MQ
      DATE(NOW)=TIME+DCD
      CALL CAUSE(NOW)
      SXC=SXC-MQ
```

```
      QCH=KCH*MQ
      CALL AVL (HYP)
      ID(HYP)=CH
      QE(HYP)=QCH
      DATE(HYP)=TIME+DCH
      CALL CAUSE(HYP)
      PC=TIME
      RETURN
      END
C
C
C
C
C
      SUBROUTINE HYPO
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/QEP,QEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PH
      MQ=QE(NOW)
      MQ=QHT(DUR)
      SHT=SHT+MQ
      CALL RELEASE(NOW)
      PH=TIME
      RETURN
      END
C
C
C
C
C
      SUBROUTINE DEGR
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/QEP,QEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PD
      MQ=QE(NOW)
      SXD=SXD+MQ
      BCD=BCD+MQ
      MQ=QDP(DUR)
      SXD=SXD-MQ
      SIP=SIP+MQ
      BDP=BDP+MQ
      QXE=DUR*KXE*SXC
      SXC=SXC-QXE
      BXE=BXE+QXE
      CALL RELEASE(NOW)
      PD=TIME
      RETURN
      END
C
C
```

```
C
      SUBROUTINE REIN
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/QEP,QEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PR
      MQ=QRE(DUR)
      SIP=SIP-MQ
      BRE=BRE+MQ
      DATE(NOW)=TIME+DTT
      CALL CAUSE(NOW)
      PR=TIME
      RETURN
      END
C
C
C
      SUBROUTINE GNI
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/QEP,QEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PI
      SIP=SIP+QEP
      DATE(NOW)=TIME+DII
      CALL CAUSE(NOW)
      BEP=BEP+QEP
      PI=TIME
      RETURN
      END
C
C
C
      SUBROUTINE GHS
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/PHYS/QEP,QEH,KWC,KGL
     1,KKC,KIX,KPT,KTE,KTC,KIY,KYI,KCH,KCD,KHT,KDP,KXE,KRE
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      DUR=TIME-PS
      SHT=SHT+QEH
      DATE(NOW)=TIME+DSS
      CALL CAUSE(NOW)
      PS=TIME
      RETURN
      END
C
```

```
C
      SUBROUTINE SAZ
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QL( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      CALL EDI
      IF(PZ.LT.DA)GOTO 15
      IF(PZ.EQ.DA)GOTO 12
      PZ=DA
      BEP=BEP+BCEP
      BPT=BPT+BCPT
      BTC=BTC+BCTC
      BCD=BCD+BCCD
      BDP=BDP+BCDP
      BRE=BRE+BCRE
      BXE=BXE+BCXE
      CALL EDI
 12   BCEP=BEP
      BCPT=BPT
      BCTC=BTC
      BCCD=BCD
      BCDP=BDP
      BCRE=BRE
      BCXE=BXE
 15   IF(QE(NOW).LT.0)STOP
      BEP=0
      BPT=0
      BTC=0
      BCD=0
      BDP=0
      BRE=0
      BXE=0
      DATE(NOW)=TIME+DZZ
      CALL CAUSE(NOW)
      PZ=TIME
      RETURN
      END
C
C
C
C
C
      SUBROUTINE EDI
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/STAT/SHT,SIT,SXT,SYT,SXC,SXD,SIP
     1,BEP,BPT,BTC,BCD,BDP,BRE,BXE,DZZ,PZ,IED,TITR(18)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QL( 600),DTT
     1   ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      WRITE(5,9)(TITR(I),I=1,18)
    9 FORMAT('1',37X,'PROTOCOLE EXPERIMENTAL'/37X,18A4)
      HT=TIME/60
      WRITE(5,12) HT
   12 FORMAT(12X,'DUREE EN HEURES DEPUIS LE'//
     1'0DEBUT DE LA SIMULATION',T32,I6)
      HT=(TIME-DA)/60
      WRITE(5,15) HT
   15 FORMAT('0DEBUT VALIDE DE L EXPERIENCE',T32,I6)
      DUR=TIME-PZ
```

```
      MT=DUR/60
      WRITE(5,18) MT
   18 FORMAT('0DEBUT DE LA PERIODE COUVERTE'/
     1'       PAR LE BILAN CI-APRES',T32,I6///)
      TIP=SIP/1000
      TIT=SIT/1000
      TXT=SXT/1000
      TYT=SYT/1000
      SOT=TXT+TYT
      STT=SOT+TIT
      TXC=SXC/1000
      TXD=SXD/1000
      SXP=TXC+TXD
      WRITE(5,22)TIP,TIT,TXT,TYT,SOT,STT,TXC,TXD,SXP,SHT
   22 FORMAT(//12X,'STOCKS IODE EN MICROGRAMMES'/
     1  '0MINERAL PLASMATIQUE',T32,I6/
     2  '0MINERAL THYROIDIEN' ,T32,I6/'0SXT=',I7/' SYT=',I7/
     3'0ORGANIQUE THYROIDIEN' ,T32,I6/'0STT=',I7/'0SXC=',I7/' SXD=',I7
     4'0ORGANIQUE PLASMATIQUE',T32,I6/'0(SHT=',I6,')')
      KT=1440./FLOAT(1000*DUR)
      MB=KT*BEP
      WRITE(5,32) MB
   32 FORMAT(/////12X,'FLUX EN MICROGRAMMES PAR JOUR'///
     1'0INPUT',T32,I6)
      MB=KT*BPT
      WRITE(5,35) MB
   35 FORMAT('0CAPTATION',T32,I6)
      MB=KT*BTC
      WRITE(5,38) MB
   38 FORMAT('0SECRETION',T32,I6)
      MB=KT*BCD
      WRITE(5,42) MB
   42 FORMAT('0VERS LES TISSUS',T32,I6)
      MB=KT*BDP
      WRITE(5,45) MB
   45 FORMAT('0TISSUS VERS PLASMA',T32,I6)
      MB=KT*BRE
      WRITE(5,48) MB
   48 FORMAT('0ELIMINATION URINAIRE',T32,I6)
      MB=KT*BXE
      WRITE(5,52) MB
   52 FORMAT('0ELIMINATION FECALE',T32,I6/'1')
      RETURN
      END
C
C
C
      SUBROUTINE INIT
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),DE( 600),DTT
     1  ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      COMMON/UTIL/NFCH,LIB,SECH( 600),PECH( 600),FXT(20),LXT(20)
C DTC+DCH=7230
      NFH=7230 /DTT
C DTC+DCD=530
      NFD=530  /DTT
C     DTC=30
      NFC=30   /DTT
```

```
C      NFCH=( 6+NFH+NFD+NFC)*1.5
       NFCH=600
       TIME=0
       DO 8 I=1,CS
 8     LXT(I)=0
C GNS
       ID(1)=CS
       DATE(1)=DPS
       CALL CAUSE(1)
C ENDSIM
       ID(2)=CE
       QE(2)=0-1
       DATE(2)=DA+DS
       CALL CAUSE(2)
C SAZ
       QE(3)=0
       ID(3)=CE
       DATE(3)=DA
       CALL CAUSE(3)
C GNI
       ID(4)=CI
       DATE(4)=0
       CALL CAUSE(4)
C THYR
       ID(5)=CT
       DATE(5)=0
       CALL CAUSE(5)
C REIN
       ID(6)=CR
       DATE(6)=DTT-1
       CALL CAUSE(6)
C COMB
       LIB=7
       MB=LIB+NFC
       MT=-2
       MQ=DTT*38
C  MQ=DTT*38          38= 55 MICROGR/ 1440 MIN
       DO 12 I=LIB,MB
          MT=MT+DTT
          ID(I)=CC
          QE(I)=MQ
          DATE(I)=MT
 12    CALL CAUSE(I)
C DEGR
       LIB=MB+1
       MB=LIB+NFD
       MT=-3
       DO 15 I=LIB,MB
          MT=MT+DTT
          ID(I)=CD
          QE(I)=MQ
          DATE(I)=MT
 15    CALL CAUSE(I)
C HYPO
       LIB=MB+1
       MB=LIB+NFH
       MQ=MQ*.14
C MQ=KCH*QCD
       MT=-4
       DO 18 I=LIB,MB
```

```
         MT=MT+DTT
         ID(I)=CH
         QE(I)=MQ
         DATE(I)=MT
18    CALL CAUSE(I)
      LIB=MB+1
      DO 32 I=LIB,NFCH
32    ID(I)=I+1
      CALL SCAN
      WRITE(5,55)TIME
55    FORMAT('1ECHEANCIER EPUISE, TIME=',I12)
      CALL EDI
      RETURN
      END
C
C
C
      SUBROUTINE SCAN
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1  ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      COMMON/UTIL/NFCH,LIB,SECH( 600),PECH( 600),FXT(20),LXT(20)
   25 J=0
      TIME=TIME+999999
      DO 33 I=1,CS
         ML=FXT(I)
         IF(ML.EQ.0)GOTO 33
         MT=DATE(ML)
         IF(TIME.LE.MT)GOTO 33
         TIME=MT
         J=I
33    CONTINUE
      IF(J.EQ.0) RETURN
      NOW=FXT(J)
      ML=SECH(NOW)
      FXT(J)=ML
      IF(ML.NE.0)  GO TO 38
      LXT(J)=ML
      GO TO 42
   38 PECH(ML)=0
   42 GOTO (1,2,3,4,5,6,7,8),J
1     CALL REIN
      GO TO 25
2     CALL EXPR
      GO TO 25
3     CALL COMB
      GO TO 25
4     CALL HYPO
      GO TO 25
5     CALL DEGR
      GO TO 25
6     CALL GNI
      GO TO 25
7     CALL SAZ
      GO TO 25
8     CALL GNS
      GO TO 25
      END
```

```
C
      SUBROUTINE CAUSE(X)
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1  ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      COMMON/UTIL/NFCH,LIB,SECH( 600),PECH( 600),FXT(20),LXT(20)
      I=ID(X)
      MK=0
      ML=LXT(I)
      IF(ML.NE.0)GOTO 12
      FXT(I)=X
      GOTO 28
 12   MT=DATE(X)
      IF(DATE(ML).LE.MT) GOTO 25
   15 MK=ML
      ML=PECH(ML)
      IF(ML.NE.0) GOTO 18
      FXT(I)=X
      GOTO 22
 18   IF(DATE(ML).GT.MT) GOTO 15
      SECH(ML)=X
   22 PECH(MK)=X
      GOTO 32
 25   SECH(ML)=X
 28   LXT(I)=X
   32 SECH(X)=MK
      PECH(X)=ML
      RETURN
      END
C
C
C
C
      SUBROUTINE AVL(X)
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1  ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      COMMON/UTIL/NFCH,LIB,SECH( 600),PECH( 600),FXT(20),LXT(20)
      IF(LIB.LE.NFCH) GOTO 10
      WRITE(5,100)
 100  FORMAT('  MEMOIRE INSUFFISANTE')
      CALL EDI
      STOP
 10   X=LIB
      LIB=ID(LIB)
      RETURN
      END
C
C
C
C
      SUBROUTINE RELEASE(X)
      IMPLICIT INTEGER (A-J,L-Z),REAL (K)
      COMMON/SIMU/DA,DS,DPS,DATE( 600),ID( 600),QE( 600),DTT
     1  ,TIME,NOW,CR,CT,CC,CH,CD,CI,CZ,CS
      COMMON/UTIL/NFCH,LIB,SECH( 600),PECH( 600),FXT(20),LXT(20)
      ID(X)=LIB
      LIB=X
      RETURN
      END
```

B I B L I O G R A P H I E

1 - CRISPELL, K.R., WILLIAMS, G., HOLLIFIELD, G., and PARSON W

Alterations of protein metabolism in myxedema.
J. Chron. Dis. 14 : 507, 1961

2 - KRITCHEVSKY, D.

Effects of thyroid hormonus on lipid metabolism dans LITWACK, G., and KRITCHEVSKY, D. (eds), Actions of Hormones on Molecular Processes - New-York, John Wiley et Sons, Inc., 1964.

3 - HOCH, F.L.

Biochemical actions of thyroid hormones
Physiol. Rev. 42 : 605, 1962.

4 - RIVLIN, R.S., and LANGDON, R.G.

Biochemical similarities between myxedema and riboflavin deficiency - Forty-eighth Annual Meeting, Endocrine Society, Abstract 140, 1966.

5 - FORD, R.V., OWENS, J.C., CURD, G.W., MOYER, J.H., and SPURR, C.L. : Kidney function in Various thyroid states

J. Clin. Endocrinol., 21 : 548, 1961.

6 - BAXTER, J.D., and BONDY, P.K.

Hypercalcemia of thyrotoxicosis
Ann. Int. Med. 65 : 429, 1966

7 - MARKS, J.F., HAMLIN, M., and ZACK, P.

Free thyroxine in infancy
J. Pediat. 68 : 559, 1966.

8 - MULDOWNEY, F.P., CROOKE, J., and WAYNE, E.J. :

The total red cell mass in thyrotoxicosis and myxedema
Clin. Sci. 16 : 309, 1957

10 - GRAETTINGER, J.S., MUENSTER, J.J., SELVERSTONE, L.E. and CAMPBELL, J.A. :

A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure
J. Clin. Invest. 38 : 1316, 1959

11 - EAYRS, J.T.

Influence of the thyroid on the central nervous system.
Brit. Med. Bull. 16 : 122, 1960

12 - STEINBECK, A.W.

The thyroid gland in human reproduction
In CAREY, H.M. (ed.), Modern Trends in Human Reproductive Physiology
Washington, Butterworths, 1963.

13 - PETERSON, R.E.

The influence of thyroid on adrenal cortical function
J. Clin. Invest. 37 : 736, 1958

14 - SAVOIE, J.C., et MASSIN J.P.

Exploration isotopique et radiologique de la glande thyroïde.
E.M.C. Glandes Endocrines - 10 002 F10, 2 - 1969

15 - INGBAR, S.H., and BRAVERMAN, L.E.

Methods for assessing the binding of thyroid hormones by plasma proteins
Endocrin. Exp. 2 : 235, 1966.

16 - NAGATAKI, S., and INGBAR, S.H.

Relation between qualitative and quantitative alterations in thyroid hormone synthesis induced by varying doses of iodide
Endocrinology, 74 : 731, 1964

17 - HALL, R., WERNER, I., and HOLGATE, H.

Thyrotrophin Releasing Hormone Proceeding of a workshop conference on T.R.H.
KARGER, S. (Edit.), Basel, 1972

18 - DE GROOT, L.J.

Current views on the formation of thyroid hormones
New Eng. J. Med. 272 : 243, 297, 355, 1963.

19 - HALMI, N.S.

The accumulation of recirculation of iodide by the thyroid.
In PITT-RIVERS, R., and TROTTER, W.R. (eds.)
The Thyroid Gland. Washington, Butterworths, 1968

20 - ARSAC J.

La Science Informatique
DUNOD (Edit.), 1970

22 - ROCHE, J. et MICHEL, R.

Métabolisme périphérique des hormones périphériques
Ann. N.Y. Acad. Sci. 86 : 454, 1960

23 - MICHEL R.

Caractérisation des dérivés aminés de la
3-5-3' triodo L-Thyronine et de la
3-5 diodo L-Thyronine chez l'animal
Actualités endocrinologiques - 81 : 87, 1964

24 - INGBAR, S.H., and WOEBER, K.A.

In WILLIAMS, R.H. (eds), The Textbook of Endocrinology
W.B. SAUNDERS Company, Washington - 1968

25 - EHRMANN, R.

Les langages de simulation
DUNOD (Edit.) 1970

26 - EHRMANN R.

L'allocation Dynamique
DUNOD (Edit.), 1972.

*

* *